

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number: 10279601 A

(43)Date of publication of application: 20.10.98

(51)Int. Cl **C08B 11/08**
 A61J 3/02

(21)Application number: 09088996

(22)Date of filing: 08.04.97

(71)Applicant: SHIN ETSU CHEM CO LTD

(72)Inventor: MUTO YASUAKI
 OHARA SAKAE

**(54)LOW-SUBSTITUTION-DEGREE
HYDROXYPROPYLCELLULOSE POWDER**

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a low-substitution-degree hydroxypropylcellulose powder which is a powdery drug used as a disintegrator used in combination with medicinal components in the production of e.g. granulated medicines, can give granules of good disintegrability at a high granulation rate when used in an extrusion granulation and can give granules having a

high bulk density when used in a fluidized bed granulation method.

SOLUTION: This powder has a viscosity of 5-100 cP (as measured in a 2 wt.% concentration solution in a 10 wt.% aqueous sodium hydroxide solution at 20°C), a content of water-solubles of 2-6 wt.%, a tapped apparent density of 0.55 g/cc or above, an angle of repose of 48° or below and a mean particle diameter of 45 µm or below.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-279601

(43)公開日 平成10年(1998)10月20日

(51)Int.Cl.⁶
C 08 B 11/08
A 61 J 3/02

識別記号

F I
C 08 B 11/08
A 61 J 3/02

Z

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 4 頁)

(21)出願番号

特願平9-88996

(22)出願日

平成9年(1997)4月8日

(71)出願人 000002060

信越化学工業株式会社

東京都千代田区大手町二丁目6番1号

(72)発明者 武藤 泰明

東京都千代田区大手町2丁目6番1号 信
越化学工業株式会社内

(72)発明者 尾原 栄

新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の
1 信越化学工業株式会社合成技術研究所
内

(74)代理人 弁理士 奥山 尚男 (外2名)

(54)【発明の名称】 低置換度ヒドロキシプロビルセルロース粉末

(57)【要約】

【課題】 医薬品の顆粒剤等の製造の際に医薬成分と共に用いる崩壊剤として用いられる粉末薬剤であって、押出造粒法で用いると、造粒速度が大きく、また、造粒品の崩壊性が良好になり、流動層造粒法で用いると、大きな嵩密度をもつ造粒品を得ることができる低置換度ヒドロキシプロビルセルロース粉末を提供する。

【解決手段】 10重量%の水酸化ナトリウム水溶液中に2重量%の濃度となるように溶解したときの20℃における粘度が5~100センチボイズであり、水可溶分が2~6重量%であり、固め見掛密度が0.55g/c.c.以上であり、安息角が48度以下であり、平均粒子径が45μm以下であることを特徴とする低置換度ヒドロキシプロビルセルロース粉末。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 10重量%の水酸化ナトリウム水溶液中に2重量%の濃度となるように溶解したときの20℃における粘度が5~100センチポイズであり、水可溶分が2~6重量%であり、固め見掛密度が0.55g/cc以上であり、安息角が48度以下であり、平均粒子径が4.5μm以下であることを特徴とする低置換度ヒドロキシプロピルセルロース粉末。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬品の顆粒剤や錠剤等に、崩壊剤や結合剤として添加される低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに関する。

【0002】

【従来の技術】医薬品の顆粒剤や錠剤は、それらの中に含有される崩壊剤が膨潤することによって崩壊する。崩壊剤としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびそのカルシウム塩、デンプンおよびその誘導体等を挙げることができる。これらの崩壊剤の中で、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、薬物との相互作用が少ないのでイオン性の崩壊剤である。低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを医薬品の添加剤として使用し得ることは、特公昭48-38858号公報および特公昭57-53100号公報に記載されている。

【0003】顆粒剤は、体内における良好な崩壊性を有することが必要である。そのことによって、医薬の有効成分が体内に速やかに放出される。また、錠剤の原料である打錠用造粒品は、嵩密度が大きくて打錠機の臼への充填性が高く、かつ、流動性に優れていることが必要である。そのことによって、錠剤の製造を効率的に行うことができる。

【0004】顆粒剤は、医薬の有効成分と各種添加剤とを配合して、顆粒剤用組成物を調製した後、該組成物を造粒することによって製造する。造粒方法には、攪拌造粒法、押出造粒法、流動層造粒法等の湿式法と、一度圧縮した組成物を破碎する乾式法がある。湿式法の押出造粒法は、比較的嵩密度の大きな顆粒を製造することができる反面、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを添加し、細かいスクリーンを使用した場合に、造粒速度が低下することがある。

【0005】また、湿式法の流動層造粒法は、操作が容易である反面、多量の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを添加した組成物を造粒した場合に、造粒品の嵩密度が小さくなることがある。このような嵩密度の小さな造粒品を顆粒剤として用いると、包装時あるいは服用時における取り扱いが困難となり、また、錠剤とするべく、打錠用造粒物として用いると、打錠機の臼への充填が困難となる。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、前記従来技術の欠点を解消するためになされたものであり、押出造粒法において用いると、造粒速度が大きく、良好な崩壊性を有する造粒品を製造することができ、また、流動層造粒法において用いると、大きな嵩密度をもつ造粒品を製造することができる低置換度ヒドロキシプロピルセルロース粉末を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】前記の課題を解決するため、本発明の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース粉末は、10重量%の水酸化ナトリウム水溶液中に2重量%の濃度となるように溶解したときの20℃における粘度が5~100センチポイズであり、水可溶分が2~6重量%であり、固め見掛密度が0.55g/cc以上であり、安息角が48度以下であり、平均粒子径が4.5μm以下であることを特徴とする。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース粉末を、10重量%の水酸化ナトリウム水溶液中に2重量%の濃度となるように溶解させたときの20℃における粘度は、5~100センチポイズ、好ましくは10~60センチポイズである。ここで、アルカリ水溶液中に溶解させて測定するのは、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが、水中では膨潤して溶解しないからである。

【0009】粘度は、重合度を表す指標である。一般に、高分子物質は、その重合度が小さくなるほど体内に吸収され易くなる。したがって、体内に吸収され薬理作用を及ぼす懸念の少ない低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの粘度は、5センチポイズ以上とする必要がある。一方、該粘度が100センチポイズを越えると、分子鎖が長くなつて、水に対する親和性が低下し、また、低分子量の部分が低下するため、水可溶分が少なくなり、流動層造粒において造粒品の嵩密度が小さくなる点で不都合である。

【0010】本発明の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース粉末の水可溶分は、2~6重量%、好ましくは3~5重量%である。水可溶分が2重量%未満であると、押出造粒法における造粒速度が小さくなり、また、流動層造粒法によって得られる造粒物の嵩密度が小さくなる。水可溶分が6重量%を越えると、造粒速度および嵩密度は良好である反面、得られた造粒品の崩壊に要する時間が長くなる。水可溶分は、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの中の低分子量の部分および高置換度の部分である。水可溶分は、造粒時に溶解して、糊剤(結合剤)と同様の作用をする。水可溶分の含有率は、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを水に懸濁して振とうさせた後、遠心沈降させ、その上澄みの固形分濃度を測定することによって算出される。

【0011】本発明の低置換度ヒドロキシプロピルセル

ロース粉末の固め見掛密度（本明細書中において、「見掛密度」ともいう。）は、0.55 g/cc以上であり、好ましくは0.60 g/cc以上である。見掛密度が0.55 g/cc未満であると、造粒性が悪化する。ここで、固め見掛密度とは、試料を一定の容器に軽く充填した後、タッピングの衝撃で固めたときの見掛け密度をいい、パウダテスター（ホソカワミクロン社製）を用いて、50回/分で3分間タッピングした後の100ccの容器中に充填された試料の重量を測定することによって、求められる。

【0012】本発明の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース粉末の安息角は、48度以下である。安息角は、粉末の流動性を評価する値であり、48度を越えると、造粒性が悪化する。ここで、安息角とは、試料を平面上に落下させて堆積させた円錐の母線と水平面とのなす角をいい、パウダテスターを用いて直径80mmの円板状の台の上に75mmの高さより流出させ、堆積している粉体と台との角度を測定することによって、求められる。

【0013】本発明の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの平均粒子径は、4.5 μm以下であり、好ましくは20～40 μmである。4.5 μmを越えると、押出造粒法において、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの分子がスクリーンを通過しにくくなるため、造粒速度が小さくなる。一方、20 μm以上とすることによって、流動性が良くなつて、取り扱いが容易になる。ここで、平均粒子径とは、個数基準の累積分布曲線の50%累積値に相当する径をいい、レーザー回折式測定装置H ELOS & DOROS（シンパック社製）によって、測定される。

【0014】本発明の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース粉末を製造するには、まず、原料のセルロースに水酸化ナトリウムを作用させてアルカリセルロースとし、アルカリセルロースとプロピレンオキサイドを置換反応させる。次に、触媒として用いた水酸化ナトリウムを酢酸や塩酸等の酸で中和した後、精製、乾燥、粉碎して、ヒドロキシプロピルセルロースの粉末を得ることができる。

【0015】低置換度ヒドロキシプロピルセルロース粉末を溶解させた水酸化ナトリウム水溶液の粘度を低下させるには、アルカリセルロースを必要によりスチーム等による加温下で40～80℃に加温して、0.5～4時間程度放置し、老成させる方法、反応時に空気中の酸素を存在させて、反応と同時に解重合を行う方法、または精製物を酢酸あるいは塩酸等の酸で処理する方法に従えばよい。

【0016】低置換度ヒドロキシプロピルセルロース中のヒドロキシプロポキシル基の含有量は、5～16重量%、好ましくは7～13重量%である。5重量%未満で

は、ヒドロキシプロピルセルロースが原料セルロースの性質に類似しているため、また、16重量%を越えると、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶性が大きくなるため、共に膨潤率が小さくなり、錠剤等に使用した場合に崩壊性が不十分となる。

【0017】

【実施例】以下、本発明を実施例および比較例によって説明する。

（1）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース粉末の合成方法：

試料No. 1の合成（合成例1）

パルプを49重量%の水酸化ナトリウム水溶液に浸漬後、圧搾して、24.5重量%の水酸化ナトリウムを含有するアルカリセルロースを得た。このアルカリセルロースを40℃で一夜放置した後、100重量部のアルカリセルロースを反応機内に仕込み、窒素ガス置換を行なった。置換後、9.5重量部のプロピレンオキサイドを反応機内に仕込み、攪拌しながら40℃で1時間、50℃で1時間、および70℃で1時間反応させて、102.9.5重量部の反応生成物を得た。この反応生成物を、該生成物と共に残存する水酸化ナトリウムの当量と等当量の酢酸を含む95℃の熱水2000重量部中に投入して中和し、脱水した。脱水させて得られた低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを、90℃の熱水3000重量部で洗浄した後、脱水し、乾燥させ、振動ミルで3時間粉碎し、目開き7.5 μmの篩であるい、表1に示す試料No. 1の試料を得た。

【0018】試料No. 2～No. 6の合成

合成例1で用いたアルカリセルロースを、室温で8時間放置し、合成例1と同様にプロピレンオキサイドと反応させた後、中和し、脱水した。洗浄水の液量を6000重量部、3000重量部、1500重量部と変えた他は合成1と同様にして、表1に示す試料No. 2～4を得た。洗浄水の液量を3000重量部とし、粉碎物を目開き150 μmの篩であるった他は合成例1と同様にして、試料No. 5を得た。振動ミルによる粉碎時間を1.5時間とした他は合成例1と同様にして、試料No. 6を得た。

【0019】試料No. 7の合成

合成例1で用いたアルカリセルロースを、室温で3時間放置した後、合成例1と同様の操作を行い、表1に示す試料No. 7を得た。

【0020】試料No. 8の合成

合成例1で用いたアルカリセルロースを、製造後直ちに反応機内に仕込み、合成例1と同様の操作を行い、表1に示す試料No. 8を得た。

【0021】

【表1】

試料 No.	1	2	3	4	5	6	7	8
H P O 基* (%)	10.9	10.7	10.8	11.1	10.9	10.8	10.8	10.7
平均粒子径 (μm)	36	41	40	39	49	43	38	40
粘度 (cps)	15	48	52	50	55	54	83	122
水可溶分 (%)	4.3	1.0	3.5	7.2	3.3	3.1	2.9	2.1
見掛密度 (g/cc)	0.72	0.65	0.63	0.66	0.57	0.53	0.64	0.60
安息角 (°)	43	45	45	45	48	51	46	46

*: ヒドロキシプロポキシル基

【0022】表1中の各数値は、以下のような方法で得た。

(1) ヒドロキシプロポキシル基の定量方法；次に示す日本薬局方の方法に従いヒドロキシプロポキシル基の含有率を算出した。

(2) 平均粒子径の測定方法；平均粒子径は、レーザー回折式測定装置HELOS & DOROS(シンパック社製)により測定した。

(3) 粘度の測定方法；試料6gを水147g中に分散させ、攪拌しながら20%水酸化ナトリウム水溶液147gを加えて溶解させた後、20°CでB型粘度計を用いて測定した。

【0023】(4) 水可溶分の測定方法；試料10gを水100g中に分散させ、30分間振盪した後、遠心分離し、上澄液中の固体分濃度を測定した。

* (5) 固め見掛密度の測定方法；パウダテスタPD-T型(ホソカワミクロン社製)によって測定した。

(6) 安息角の測定方法；パウダテスタPD-T型(ホソカワミクロン社製)によって測定した。

【0024】実施例1～2、比較例1～3

試料No. 1～No. 5の各々について、試料10重量部とフェナセチン9.0重量部をニーダーで混合し、水3.5重量部を加えて練合後、0.6mmのスクリーンを有する5インチの円筒押出機を用いて造粒した。造粒速度を表2に示す。表2から、実施例1、2では、造粒速度と崩壊性の両方とも優れているのに対し、比較例1～3では、造粒速度と崩壊性のいずれかが劣ることがわかる。

【0025】

【表2】

	実施例1	比較例1	実施例2	比較例2	比較例3
試料 No.	1	2	3	4	5
造粒速度 (g/min)	261	171	218	238	120
崩壊時間 (sec)	145	152	140	310	162

【0026】実施例3～4、比較例4～5

試料No. 3、No. 6～No. 8の各々について、試料2.5重量部に、アセトアミノフェン4.0重量部、乳糖2.4.5重量部、コーンスター10.5重量部を配合して、AEROMATIC STREA-1型(パウレック社製)に仕込み、吸気温度が70°Cで、HPC-L 40 EP(信越化学工業社製)の5%水溶液240重量部を※

※噴霧して、流動層造粒を行った。得られた造粒物を目開き1400 μm の篩でふるい、比容積を測定した。結果を表3に示す。表3から、実施例3、4は、比較例4、5に比べて比容積が小さい(嵩密度が大きい)ことがわかる。

【0027】

【表3】

	実施例3	比較例4	実施例4	比較例5
試料 No.	3	6	7	8
比容積 (cc/g)	2.9	3.6	2.9	3.3

【0028】

【発明の効果】本発明の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース粉末を押出造粒法で用いると、造粒品の製造過

程での造粒速度が大きく、また、崩壊性の良好な造粒品を得ることができ、流動層造粒法で用いると、大きな嵩密度をもつ造粒品を得ることができる。